

rimmed vacuole を特徴とする筋疾患におけるDNA傷害の研究

著者	豎山 真規
号	3216
発行年	2000
URL	http://hdl.handle.net/10097/22193

氏 名（本籍） たて やま ま き
 豎 山 真 規

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 3 2 1 6 号

学位授与年月日 平 成 12 年 9 月 13 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭 和 60 年 3 月 26 日
 東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 rimmed vacuole を特徴とする筋疾患における
 DNA 傷害の研究

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教授 糸 山 泰 人 教授 名 倉 宏

教授 北 本 哲 之

論文内容要旨

研究目的

rimmed vacuole (RV) は種々の神経筋疾患の筋において非特異的に認められる所見のひとつである。非特異的に認められる場合は一般に低頻度であるが、RV を高頻度に認める一群の筋疾患がある。これらの疾患には眼咽頭筋ジストロフィー、眼咽頭遠位ミオパチー、RV を伴う遠位型ミオパチー、封入体筋炎などが含まれる。RV を特徴とする筋疾患においては一般に筋細胞の壊死・再生像は乏しく、小角化状に萎縮した筋線維が散在し、電顕にて核内封入体が共通の組織所見として認められ、また臨床的にも類似性があることより共通の病態の存在が示唆される。これらの疾患の筋変性機序は未だ不明であるが、近年、核の傷害が病態に関与している可能性を示唆する知見が報告されている。本研究ではRV を特徴とする筋疾患における核の傷害の有無、アポトーシスの有無を検討した。

研究方法

15 例の神経筋疾患症例を対象として、生検筋を用いて検討した。RV を特徴とする疾患として眼咽頭筋ジストロフィー、眼咽頭遠位ミオパチー、RV を伴う遠位型ミオパチー、封入体筋炎を検討した。その他の神経筋疾患として多発筋炎、神経原性筋萎縮、肢帯型ジストロフィー、組織学的正常筋を用いた。核の傷害を In situ nick translation を用いた DNA single strand breaks (SSB) にて検討し、アポトーシスの指標として TUNEL 法を用いた DNA double strand breaks (DSB) の検出を行なった。またアポトーシス関連蛋白として Fas, Bcl-2 のモノクローナル抗体を用いた免疫染色を行なった。

研究結果

SSB はRV を特徴とする疾患及び多発筋炎で増加していた。多発筋炎では壊死筋、再生筋、および形態上正常の筋線維の筋核に出現していた。SSB 陽性の形態上正常筋線維の半数は炎症性浸潤細胞の近傍に認められた。SSB は筋の再生に伴って増加することが知られており、多発筋炎では筋細胞の壊死、再生、および炎症性細胞により産生される活性酸素種などがSSBを増加させる要因として考えられた。一方、RV を特徴とする疾患では筋細胞の壊死・再生が目立たない疾患においても多くのSSBを有する筋核が認められた。また炎症の認められない症例でも増加していた。SSB 陽性の筋核は小角化状に萎縮した筋線維、形態上正常の筋、RV を伴う筋線維の一部に認められた。SSB 陽性核の頻度は必ずしも病理学的重症度にも関連せず、病理学的所見の軽

度の筋でも多くのSSBが認められた。肢帯型ジストロフィーではごく少数のSSB陽性核が認められた。一方、組織学的正常の筋、神経原性萎縮の筋ではSSBは認められなかった。RVを特徴とする筋疾患と組織学的正常筋、神経原性筋萎縮の症例間にSSBの頻度に有意の差が認められたが、年齢および血清CK値に有意の差は認められなかった。これらのことより、RVを特徴とする疾患においては、SSBが高頻度にあり、筋の変性機序に関与している可能性が考えられた。

一方DSBはいずれの疾患においても筋核には認められず、多発筋炎の浸潤細胞の一部に認められたのみであった。

Fas, Bcl-2はRVを特徴とする疾患においては、小角化状に萎縮した線維を中心に陽性細胞が認められた。SSB陽性核をもつ筋線維の一部はFas, Bcl-2陽性であった。

考 察

RVを特徴とする筋疾患では組織学的に壊死・再生や炎症の乏しい症例でもSSBが増加しており、何らかの内在的な要因による核の傷害があると考えられる。最近、眼咽頭筋ジストロフィーにおいて原因遺伝子が核内蛋白であることが報告された。核内蛋白の異常は核内封入体の原因となるとともに、SSB増加に関与している可能性が示唆される。本研究ではDSBは検出されず、アポトーシスは証明されなかったが、アポトーシスの前段階としてSSBが出現している可能性は否定できない。

結 論

RVを特徴とする疾患においてはSSBが増加しており、核の傷害が病態に関与していると考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

rimmed vacuole (RV) は種々の神経筋疾患の筋において少数で非特異的に認められるが、RV を高頻度に認める一群の筋疾患においては、共通の病態の存在が示唆されている。近年、その疾患の筋変性機序には核の傷害が病態に関与している可能性が示唆されてきているので、本研究では RV を特徴とする筋疾患における核の傷害の有無やアポトーシスの有無を検討した。

RV を特徴とする眼咽頭筋ジストロフィー、眼咽頭遠位ミオパチー、RV を伴う遠位型ミオパチー、封入体筋炎を含む15例の神経筋疾患を検討した。核の傷害を In situ nick translation を用いた DNA single strand breaks (SSB) にて検討し、アポトーシスの指標として TUNEL 法を用いた DNA double strand breaks (DSB) の検出を行なった。またアポトーシス関連蛋白として Fas, Bcl-2 のモノクローナル抗体を用いた免疫染色を行った。

SSB は RV を特徴とする疾患及び対照としての多発筋炎で増加していた。SSB は筋の再生に伴って増加することが知られているおり、多発筋炎では筋細胞の壊死・再生、および炎症性細胞により産生される活性酸素種などが SSB を増加させる要因として考えられた。一方、RV を特徴とする疾患では筋細胞の壊死・再生が目立たない疾患においても多くの SSB を有する筋核が認められた。もう一方の DSB はいずれの疾患においても筋核には認められず、多発筋炎の浸潤細胞の一部に認められたのみであった。Fas, Bcl-2 は RV を特徴とする疾患においては、小角化状に萎縮した筋線維を中心に陽性細胞が認められた。SSB 陽性核をもつ筋線維の一部は Fas, Bcl-2 陽性であった。

本研究では RV を特徴とする筋変性疾患の病態を検討したものであり、RV を伴う筋疾患では SSB が増加していることを明らかにした。アポトーシスの前段階として SSB が出現している可能性もあり、核の傷害が病態に関与していることを示す学位に値する研究と考える。